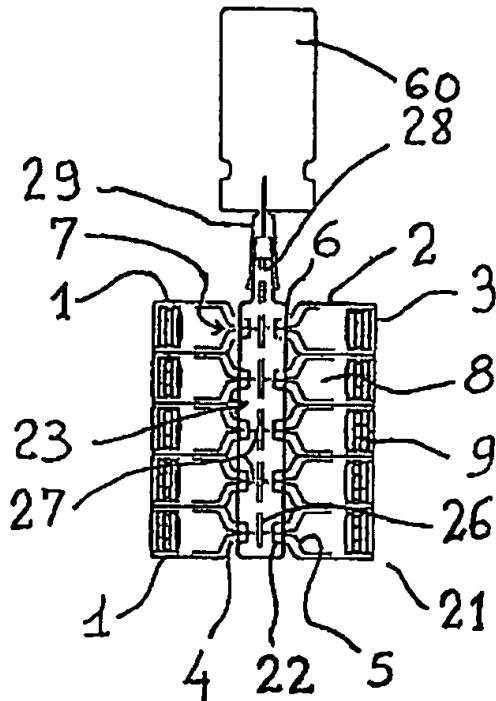




## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61J 1/20, 1/06</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/23576</b> (43) Date de publication internationale: 8 septembre 1995 (08.09.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR95/00240</b></p> <p>(22) Date de dépôt international: 1er mars 1995 (01.03.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/02526 4 mars 1994 (04.03.94) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS [FR/FR]; 58, avenue Leclerc, F-69007 Lyon (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): GENET, Alain [FR/FR]; 16, rue du Prieuré, F-69130 Ecully (FR).</p> <p>(74) Mandataires: BERNASCONI Jean etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Titre: UNIT FOR DISTRIBUTING A PHARMACEUTICAL SOLUTION IN AMPOULES OR THE LIKE, IN PARTICULAR AFTER RECOVERY OF A LYOPHILIZED PRODUCT</p> <p>(54) Titre: ENSEMBLE POUR LA REPARTITION D'UNE SOLUTION PHARMACEUTIQUE DANS DES CARPULES OU ANALOGUES, NOTAMMENT APRES REPRISE D'UN PRODUIT LYOPHILISE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Unit for distributing a pharmaceutical solution contained in a multi-dose vial, in single-use one-dose ampoules or the like, in particular for placing in solution a pharmaceutical lyophilized product contained in such a vial and distributing the pharmaceutical solution contained. The unit comprises one-dose ampoules (1) and a distributing apparatus, delivery/suction means being provided in said unit for circulating a liquid in said ampoules (1) to the vial (60) and from the vial (60) to the glass tubes (1), through a suitable system of canals (26, 27), and, optionally, a vial (60) containing the liquid or lyophilized pharmaceutical product.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Ensemble pour la répartition d'une solution pharmaceutique, contenue dans un flacon multi-doses, dans des carpules mono-doses à usage unique ou analogues, en particulier pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé contenu dans un tel flacon et la répartition de la solution pharmaceutique obtenue, comprenant des carpules mono-doses (1) et un appareil de répartition, ensemble dans lequel sont prévus des moyens de renoulement/aspiration conçus pour pouvoir faire circuler un liquide des carpules (1) vers le flacon (60) et du flacon (60) vers les carpules (1), par l'intermédiaire d'un réseau de canaux (26, 27) approprié, et, éventuellement, un flacon (60) de produit pharmaceutique liquide ou lyophilisé.</p>			



***UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION***

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NB	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IZ	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

5.

10

Ensemble pour la répartition d'une solution pharmaceutique dans des carpules ou analogues, notamment après reprise d'un produit lyophilisé.

La présente invention a trait à un ensemble pour la répartition d'une solution pharmaceutique, contenue dans un flacon multi-doses, dans des carpules mono-doses à usage unique ou analogues et plus particulièrement pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé contenu dans un tel flacon et la répartition de la solution pharmaceutique obtenue. L'invention s'applique de manière particulièrement avantageuse dans le cas des vaccins destinés à être conservés sous forme lyophilisée jusqu'à leur utilisation et qui nécessitent donc une présentation séparée du principe actif lyophilisé et du solvant. Elle s'applique préférentiellement à l'injection par jet sous pression (injection sans aiguille).

L'invention a également trait à des ensembles de carpules mono-doses sous forme de grappes, à des pistons perfectionnés pour carpules, à un appareil spécialement adapté à la mise en solution de vaccins lyophilisés et à la

répartition en carpules, ainsi qu'à un procédé pour ce faire.

On utilise de plus en plus, pour l'administration de substances médicamenteuses par voie parentérale, et 5 notamment pour la vaccination, des appareils d'injection sans aiguille délivrant la dose sous forme d'un jet très mince et très puissant. Ces applications se sont développées, non seulement en médecine vétérinaire, mais également en médecine humaine, l'absence d'aiguille 10 d'injection permettant d'utiliser un personnel formé rapidement, d'augmenter les cadences et d'éviter les contaminations bactériennes et surtout virales qui peuvent se produire dans le cas où une même buse d'injection est utilisée sans stérilisation entre deux ou plusieurs sujets, 15 ce qui est la pratique courante.

Les plus perfectionnés des appareils à injection par jet transcutané utilisent des carpules à usage unique munies de leur propre buse, laquelle buse doit être la seule partie en contact avec la peau du patient lors de 20 l'injection, ce qui supprime le risque de contamination croisée, étant donné que l'on change la capsule et donc la buse à chaque injection.

Toutefois, ce type d'appareil n'a pu être utilisé jusqu'à présent que pour des vaccins prêts à l'emploi, 25 conditionnés au préalable en doses uniques dans des capsules mono-doses (uni-doses). De telles capsules sont par exemple connues sous la marque Imule.

Le problème reste entier dans le cas des produits pharmaceutiques dont la conservation n'est garantie que 30 sous une forme lyophilisée et qui doivent donc être remis en solution extemporanément. Cela est particulièrement vrai pour les vaccins, dont beaucoup doivent être conservés sous forme lyophilisée.

Leur conditionnement nécessite donc de disposer d'un 35 flacon de solvant et d'un flacon de produit actif

lyophilisé. On utilise alors une seringue de grand volume avec laquelle on récupère le solvant, puis on injecte ce solvant dans le flacon de produit lyophilisé. Ensuite, après agitation, on peut reprendre la solution pharmaceutique 5 prête à l'emploi à l'aide d'autant de seringues à usage unique que de doses contenues dans le flacon de produit lyophilisé.

Or, on se rend compte que, dans la pratique, en plus des risques de contamination croisée lorsqu'une même 10 aiguille est utilisée sans stérilisation pour traiter plusieurs sujets, existe également un risque de contamination important lors des opérations de remise en solution des produits lyophilisés.

D'autres inconvénients majeurs sont l'imprécision des 15 doses administrées et le fait que l'on arrive difficilement à réaliser le nombre de doses qui est prévu pour un flacon de vaccin donné. En effet, même pour des personnes expérimentées, on n'est pas certain de pouvoir administrer le nombre de doses prévu, à moins de prévoir un excédent de 20 vaccin, ce qui entraîne alors un coût plus élevé. On notera notamment la perte de produit lors de l'opération qui consiste à chasser l'air contenu dans la seringue avant l'administration.

La présente invention a ainsi pour objectif de fournir 25 un ensemble permettant en particulier la mise en solution de produits pharmaceutiques lyophilisés et sa répartition en carpules mono-doses à usage unique ou analogues dans des conditions optimales de sécurité, notamment de stérilité, et de rendement, tout en permettant d'utiliser les flacons 30 habituels de produits pharmaceutiques lyophilisés.

Elle a également pour objectif de fournir un tel ensemble qui présente un faible encombrement, qui soit aisé à utiliser en toute sécurité et qui soit peu coûteux et fiable afin d'en permettre une utilisation à grande échelle 35 dans les meilleures conditions notamment dans les pays dans

lesquels on souhaite procéder à des traitements ou des vaccinations de masse.

Elle a encore pour objectif de fournir un tel ensemble qui soit en même temps utilisable pour la simple 5 répartition d'une solution prête à l'emploi dans de telles carpules.

La présente invention a pour objet un ensemble pour la répartition d'une solution pharmaceutique, contenue dans un flacon multi-doses, dans des carpules mono-doses à usage 10 unique ou dispositifs analogues, en particulier pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé contenu dans un tel flacon et la répartition de la solution pharmaceutique obtenue, comprenant des carpules mono-doses à usage unique et un appareil de répartition, ensemble dans 15 lequel sont prévus des moyens de refoulement/aspiration conçus pour pouvoir faire circuler un liquide des carpules vers le flacon et du flacon vers les carpules, par l'intermédiaire d'un réseau de canaux appropriés, et, éventuellement un flacon de produit pharmaceutique liquide 20 ou lyophilisé.

De préférence, il est prévu des moyens de réglage du volume de solution pharmaceutique envoyé dans les carpules. Par réglage, il faut entendre la répartition homogène dans les carpules en évitant toute entrée d'air dans celles-ci 25 et avantageusement aussi le réglage de la quantité de solution admise dans les carpules. En effet, dans le cas des produits lyophilisés, on préfère que le solvant soit contenu dans les carpules et, pour tenir compte des pertes de solvant du fait du volume mort et éviter toute entrée 30 d'air dans les carpules, on préfère que celles-ci contiennent au départ un volume un peu supérieur au volume de reprise. En d'autres termes, après reprise, on admet dans les carpules un volume un peu inférieur au volume initial.

35 De préférence, les carpules mono-doses sont formées

d'un corps cylindrique délimitant un volume intérieur dans lequel coulisse, de façon étanche, un piston conçu pour faire varier le volume intérieur, les pistons des carpules mono-doses servant de moyens de refoulement/aspiration pour faire circuler le liquide des carpules vers le flacon et vice versa. De préférence, le corps cylindrique des carpules mono-doses est fermé à une extrémité par un col présentant un orifice central formant buse pour jet sous pression, le piston étant aussi conçu pour transmettre au liquide la pression d'un injecteur et ainsi assurer la formation de ce jet.

Dans le mode de réalisation préféré de l'invention, les carpules sont présentées par groupes de plusieurs en étant montées de manière étanche et amovible sur une pièce de support qui présente intérieurement un canal central desservant, par des canaux collatéraux, chacune des carpules mono-doses du groupe, le canal central débouchant à une extrémité de la pièce de support qui est agencée de manière que le canal central puisse être raccordé au volume intérieur d'un flacon multi-doses. Cette présentation permet de travailler de façon très aisée et rapide.

De préférence, l'appareil de répartition comporte un logement dans lequel viennent s'adapter, de manière amovible, les carpules mono-doses (éventuellement la pièce de support réunissant les carpules), des tiges de poussée agencées chacune de manière à pouvoir venir en prise amovible avec le piston d'une carpule et des moyens d'actionnement pour déplacer les tiges de poussée, et partant les pistons des carpules, dans le sens de la réduction du volume intérieur de celles-ci ou dans le sens inverse, des moyens étant en outre prévus pour assurer, dans ce dernier cas, la libération de la prise entre pistons et tiges de poussée, et en même temps le réglage du volume admis dans chaque carpule, de telle manière que chaque carpule contienne alors le volume requis de solution

pharmaceutique. Cet agencement simple et sûr est très avantageux, puisqu'il permet d'aspirer la solution dans les carpules en même temps et à la même vitesse et, lorsque le volume requis a été aspiré, de libérer les carpules alors 5 prêtes à l'emploi. Il permet très avantageusement aussi d'éviter toute introduction d'air dans les carpules.

Les moyens de libération de la prise entre piston et tige de poussée peuvent être avantageusement des pièces annulaires calibrées portées par l'appareil et dont le 10 diamètre extérieur est légèrement plus petit que le diamètre intérieur du corps de carpule, les pièces annulaires étant conçues pour se trouver à l'intérieur d'un corps de carpule de manière à former une butée pour le piston lors de son déplacement dans le sens de 15 l'augmentation du volume intérieur de la carpule.

La combinaison des moyens de prise entre tiges de poussée et piston et des moyens du type pièce annulaire permet d'assurer parfaitement les fonctions attendues, cela d'une manière remarquablement simple et fiable, sans 20 recouvrir à des moyens mécaniques, hydrauliques, et/ou de commande complexe. Cette simplicité permet justement de recourir aux grappes de carpules avantageuses de l'invention.

La pièce de support peut présenter des carpules sur une 25 face ou sur deux faces opposées. On préfère la présentation sur une seule et même face.

De préférence, chaque tige de poussée est munie à une extrémité d'un moyen de prise complémentaire d'un moyen de prise présenté par les pistons des carpules.

30 L'ensemble selon l'invention pourra incorporer les grappes de carpules et/ou pièces de support et/ou appareils de répartition tels que décrits ci-après.

L'invention a également pour objet une grappe de carpules mono-doses à usage unique destinées à l'injection 35 par jet sous pression d'une solution pharmaceutique et

réunies sur une pièce de support. La pièce de support comporte de préférence intérieurement un réseau de canaux agencés de manière à desservir les carpules. De préférence, les carpules peuvent comprendre une extrémité présentant 5 un fin orifice et formant buse d'injection, tandis que la pièce de support peut comprendre des réceptacles, dans lesquels les extrémités de carpule formant buse d'injection sont placées de façon étanche et amovible et que le réseau de canaux de la pièce de support peu comprendre, chaque 10 fois, un canal collatéral débouchant dans le réceptacle au regard du fin orifice de la buse d'injection de la carpule en place.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la pièce de support comporte les carpules sur une même face. 15 De préférence alors, la pièce de support, de forme allongée, peut comporter un canal central dans lequel est inséré un axe mobile en rotation dans ce canal, cet axe étant muni d'une rainure s'étendant le long de l'axe et sur une partie de la longueur de celui-ci, la rainure étant 20 agencée de manière à pouvoir mettre en communication les carpules ou à interrompre cette communication, et d'une gorge, tandis que la pièce de support comporte un orifice de sortie débouchant dans le canal central au regard de la gorge. De préférence, les carpules disposées sur une 25 rangée.

Ce mode de réalisation présente l'avantage d'isoler chaque carpule individuellement en supprimant toute communication entre les carpules. Cela permet d'utiliser les carpules de manière étalée dans le temps sans risque de 30 contamination.

Pour assurer une étanchéité appropriée, on préfère utiliser une pièce de support en matériau souple, par exemple caoutchouc ou tout matériau élastique accepté par la pharmacopée. On peut alors lui adjoindre un renfort pour 35 le rigidifier.

Dans un deuxième mode de réalisation, la pièce de support peut aussi avoir une forme allongée avec deux rangées de carpules disposées dans un même plan, de part et d'autre de la pièce de support. Bien entendu, elle peut 5 avoir toute autre forme appropriée et même porter plus de deux rangées de carpules,..ou encore n'en porter qu'une seule.

De préférence, dans ce deuxième mode de réalisation, la pièce de support comporte intérieurement un canal central 10 débouchant à une extrémité et duquel partent des canaux collatéraux. La pièce de support peut être avantageusement formée d'un seul tenant en matière plastique moulée, ce qui permet d'obtenir des coûts de production très favorables et compatibles avec l'usage unique auquel est destiné cette 15 pièce.

Les pièces de support selon l'invention peuvent être agencées de manière à pouvoir être reliées à une aiguille usuelle destinée à traverser le bouchon du flacon de produit pharmaceutique lyophilisé afin d'assurer l'entrée 20 du solvant dans celui-ci, puis son retrait après reconstitution de la solution pharmaceutique dans le cas des produits lyophilisés.

De préférence, les carpules comprennent un corps cylindrique délimitant un volume intérieur et un piston 25 adapté pour se déplacer de façon étanche dans ledit corps pour faire varier le volume intérieur, celui-ci, lorsque le piston est dans sa position rétractée maximale, étant supérieur d'une valeur réglée au volume de dose auquel est destiné la carpule, ce qui permet de tenir compte des 30 pertes inévitables de solvant sur les parois du flacon de produit pharmaceutique lyophilisé et dans l'aiguille et les canaux de la pièce de support (volume mort), et d'éviter toute entrée d'air dans les carpules.

Les carpules peuvent comprendre très avantageusement un 35 piston ayant une face extérieure munie en son centre d'un

évidemment allant s'agrandissant vers le milieu du piston.

L'invention a aussi pour objet une pièce de support servant à réunir des carpules mono-doses à usage unique ou analogues et à assurer un écoulement de liquide de et vers ces carpules, comportant un corps allongé muni d'un canal central et de canaux collatéraux débouchant à l'extérieur et dans ce canal, canal central dans lequel est inséré un axe mobile en rotation dans ce canal, cet axe comportant une rainure s'étendant le long de l'axe et sur une partie de la longueur de celui-ci et agencée de manière à pouvoir venir en regard des canaux collatéraux pour leur mise en communication, et une gorge, tandis que la pièce de support comporte un orifice de sortie débouchant dans le canal central au regard de la gorge. De préférence, le corps allongé est en matière souple, caoutchouc ou autre matière élastique acceptée par la pharmacopée et peut être associé à un renfort rigide. De préférence encore, le corps allongé comporte des réceptacles dans lesquels débouchent les canaux collatéraux et qui sont adaptés aux carpules.

20 L'invention a également pour objet un piston pour carpule destinée à l'injection sous pression d'une solution pharmaceutique, qui soit spécialement adapté aux carpules selon l'invention et à l'utilisation qui en est faite et qui est décrite ci-dessus. Ces pistons se caractérisent dans le fait qu'ils comportent, sur leur face extérieure par rapport au reste de la carpule, un moyen de prise par blocage de forme, qui peut comprendre avantageusement un évidemment central allant s'agrandissant vers le milieu du piston.

30 L'invention a aussi pour objet les carpules pour injection par jet sous pression, qui sont munies d'un tel piston.

35 L'invention a également pour objet un appareil de répartition d'une solution pharmaceutique, contenue dans un flacon multi-doses, dans des carpules mono-doses à usage

unique ou analogues, en particulier pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé et la répartition de la solution pharmaceutique obtenue, comprenant un logement délimité sur au moins un côté par 5 une structure fixe ou mobile dans le plan du logement et par des tiges de poussée ou moyens analogues qui traversent la structure par des perçages équidistants appropriés et qui sont mobiles dans le plan du logement par coulissemement dans les perçages.

10 De préférence, à son extrémité située du côté du logement, chaque tige de poussée comporte un moyen de prise pour blocage de forme, celui-ci pouvant comprendre avantageusement un téton muni d'une tête extrême reliée à la tige de poussée par une partie de plus petite section.

15 A chaque perçage de la structure, il est de préférence associé un rebord annulaire calibré qui fait saillie à l'intérieur du logement.

Les tiges de poussée peuvent être portées par des mâchoires extérieures mobiles dans le plan du logement. De 20 préférence encore, si les structures mobiles ou mâchoires intérieures peuvent être normalement sollicitées l'une vers l'autre par des ressorts de rappel, les mâchoires extérieures seront déplaçables en translation dans un sens et dans l'autre par un moyen d'actionnement qui pourra être 25 manuel ou motorisé. De préférence, chaque mâchoire extérieure est munie d'un moyen de butée maintenant la mâchoire intérieure associée en position ouverte contre l'action de son ressort de rappel.

L'appareil pourra être conçu pour une grappe de 30 carpules dans laquelle les carpules sont disposées sur un seul côté de la pièce de support, ce qui est le cas préféré, ou sur deux côtés. Dans ce dernier cas, on prévoit deux jeux de mâchoires mobiles en translation dans le plan du logement des carpules, un jeu intérieur de mâchoires 35 délimitant le logement et présentant des perçages

équidistants et un jeu extérieur de mâchoires portant les tiges de poussée, celles-ci étant guidées en translation dans lesdits perçages et les pièces annulaires étant des rebords annulaires qui sont portés par les mâchoires 5 intérieures et bordent le débouché des perçages du côté du logement.

Enfin, l'appareil selon l'invention peut comporter un support pour recevoir un flacon multi-doses, ce support pouvant être avantageusement un support réglable destiné à 10 recevoir des flacons de dimensions variées.

L'invention a également encore pour objet un procédé pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé contenu dans un flacon multi-doses et sa répartition en carpules mono-doses à usage unique, 15 notamment, pour injection par jet sous pression, dans lequel on utilise des carpules mono-doses contenant le solvant adapté au produit lyophilisé, on fait passer le solvant contenu dans les carpules dans le flacon de produit lyophilisé, on agite de manière à bien solubiliser le 20 produit, puis on répartit, de manière dosée, la solution pharmaceutique ainsi produite dans les carpules mono-doses.

De préférence, on choisit au départ des carpules mono-doses contenant du solvant en excès pour tenir compte des pertes de solvant au cours du procédé.

25 L'invention va être maintenant décrite plus en détail à l'aide de deux exemples de réalisation de grappes de carpules et d'appareils conformes à l'invention, en liaison avec le dessin annexé dans lequel :

- la figure 1 représente une vue en coupe longitudinale médiane d'un ensemble comprenant dix carpules sur leur pièce de support, d'une aiguille et d'un flacon de vaccin lyophilisé ;
- la figure 2 représente une vue en coupe médiane d'un piston de carpule conforme à l'invention ;
- 35 - la figure 3 représente une vue de côté d'un appareil

- conforme à l'invention sur lequel l'ensemble de la figure 1 est monté, l'appareil étant représenté sans les mâchoires intérieures et extérieures ;
- la figure 4 est une vue en plan de la représentation de 5 la figure 3, l'appareil étant ici représenté avec ses mâchoires ;
  - les figures 5 à 7 sont des vues partielles en coupe transversale destinées à montrer le mode de fonctionnement de l'appareil des figures 3 et 4 ;
  - 10 - la figure 8 représente une vue de face d'une pièce de support selon un deuxième exemple de réalisation ;
  - la figure 9 représente une coupe longitudinale selon VIII-VIII de la pièce de support de la figure 8,
  - la figure 10 est une vue en élévation d'une autre pièce 15 de ce deuxième exemple de réalisation, à plus grande échelle ;
  - la figure 11 est une vue en coupe selon X-X de la pièce représentée à la figure 1 ;
  - la figure 12 est une vue en élévation d'une grappe de 20 carpules conforme au deuxième exemple de réalisation ;
  - les figures 13 et 14 sont une vue schématique expliquant le fonctionnement du deuxième exemple de réalisation.

La carpule 1 conforme à l'invention est réalisée en polypropylène. Elle comporte un corps cylindrique 2 ouvert 25 à son extrémité postérieure 3 et refermé à son extrémité antérieure 4 par un fond 5 qui se poursuit par une partie rétrécie ou col 6 qui présente la buse d'injection 7, finement calibrée, qui débouche dans le volume intérieur 8 du corps 2. 0,60 ml de solvant pour vaccin lyophilisé est 30 contenu dans le volume 8 refermé à son extrémité postérieure par un piston 9 assurant une étanchéité parfaite et réalisé d'un seul tenant en matériau élastomère.

Le piston 9 est représenté en détail et à grande 35 échelle à la figure 2, où l'on voit sa forme

essentiellement cylindrique présentant un évidemment circonférentiel 10 dont les bords s'écartent d'environ 30° par rapport à un plan transversal à la génératrice du cylindre. La face d'attaque 11 du piston 9 présente une 5 partie centrale 12 coïncidant avec la base du cylindre et une partie périphérique 13 légèrement inclinée. Cette forme permet à cette face du piston de venir épouser le fond 5 lorsque le piston a été actionné.

La face opposée du piston 9, qui est la face située à 10 l'extérieur par rapport au volume 8 et est désignée par le repère 14, est essentiellement plane, mais présente un évidemment central 15 s'étendant, centré sur l'axe, par une première partie cylindrique 16, une deuxième partie cylindrique 17 de diamètre un peu supérieur, formant ainsi 15 un épaulement 18, puis par une partie en forme de calotte sphérique 19 dont la base a le même diamètre que la partie 17. La face 14 présente encore quatre picots 20 équidistants entre eux et aussi vis-à-vis de l'axe du cylindre, qui interviennent dans la fabrication des pistons 20 notamment pour leur démoulage.

On revient à la figure 1 où l'on voit une grappe 21 de dix carpules 1 identiques, du type Imule R, chacune fixée de manière amovible mais étanche par son col 6 dans un réceptacle approprié 22 porté par la pièce repérée 23. 25 Cette pièce, de forme allongée, présente, à cet effet, une série de cinq réceptacles 22 sur ses deux faces opposées 24 et 25, et un fin canal central 26 desservant chacun des réceptacles 22 en leur centre, par des canaux collatéraux 27 débouchant en regard des buses d'injection 7. Le canal 30 central 26 débouche à une extrémité 28 de la pièce 23, laquelle extrémité 28 est conçue pour que vienne s'adapter sur elle une aiguille 29 d'un type usuel. La pièce 23 est réalisée en matière plastique et est obtenue, avec son canal central et ses canaux collatéraux, d'une seule pièce 35 par moulage. Lorsqu'elles sont convenablement montées sur

la pièce 23, les carpules 1 sont bord à bord.

On notera que les figures 5 à 7 montrent des carpules 1 dont le col 6 présente en sus un petit rebord 6a destiné, si nécessaire, à améliorer la tenue des carpules 1 vis-à-vis de la pièce 23.

Pour son application préférée aux vaccins lyophilisés, on conditionne stérilement la grappe 21 avec ses dix carpules 1 remplies du solvant approprié (0,6 ml par carpule pour des carpules destinées à contenir 0,5 ml de 10 vaccin en solution).

On se réfère maintenant aux figures 3 à 7 relatives à un appareil 30 destiné à recevoir la grappe 21 de carpules et le flacon de vaccin lyophilisé 31 pour assurer l'ensemble des opérations de préparation du vaccin prêt à 15 l'emploi et sa distribution précise dans les carpules.

L'appareil 30 comprend d'abord un logement 31 pour recevoir une grappe 21 de carpules de manière centrée. Il comprend aussi deux jeux de mâchoires, des mâchoires extérieures 32 et des mâchoires intérieures 33, ces 20 dernières ayant une forme générale en L et venant en regard l'une de l'autre de manière à délimiter le logement 31, comme on peut le voir plus particulièrement aux figures 5 à 7, la base des L formant le fond 31a du logement et les branches du L, les bords 31b. Les mâchoires intérieures 33 25 sont montées mobiles en translation sur deux axes 34 parallèles au plan du logement 31, et donc à celui de la grappe 21 de carpules lorsque celle-ci y est en place.

Ces axes 34 s'étendent dans des perçages 35 pratiqués dans les mâchoires intérieures 33, dans la base du L qui 30 forme le fond du logement 31, ces perçages 35 présentant une partie 36 de plus grandes dimensions (en largeur ou en diamètre), ce qui procure des épaulements 37. Des ressorts de rappel 38 hélicoïdaux s'étendent concentriquement aux axes 34 dans la partie 36 des perçages 35, entre les 35 extrémités des axes 34, où ils sont maintenus par des

boulons 39, et les épaulements 37. Ces ressorts 38 sollicitent donc chacune des mâchoires intérieures 33 en direction l'une de l'autre, c'est-à-dire en direction de la grappe 21 montée dans le logement 31. Les boulons 39 5 peuvent permettre le réglage de la pression d'application des ressorts 38. Un moyen de blocage de sûreté peut leur être associé.

Les branches du L formant les bords 31b du logement 31 présentent chacune cinq perçages 40 équidistants et agencés 10 de manière à venir se placer exactement au regard de l'extrémité postérieure 3 d'une carpule 1 de la grappe 21 en place. Le diamètre des perçages 40 est inférieur à celui des pistons 9 des carpules 1. A chaque perçage 40 est associé un petit rebord annulaire 41 qui fait saillie à 15 l'intérieur du logement 31. Le diamètre intérieur de ce rebord 41 est identique au diamètre intérieur des perçages 40, tandis que son diamètre extérieur est sensiblement identique à celui du piston 9 des carpules 1, ce qui signifie qu'il est adapté pour pouvoir pénétrer à 20 l'intérieur de la carpule 1 par l'extrémité postérieure de celle-ci en poussant le piston 9.

Les mâchoires extérieures 32 de l'appareil 30 ont également une forme de L et sont montées coulissantes sur deux axes parallèles 42 s'inscrivant dans un plan parallèle 25 au plan des axes 34 des mâchoires intérieures 33.

Les axes 42 traversent les bases du L par des perçages 43 et les mâchoires 32 sont empêchées de s'échapper grâce à des épaulements 44 venant en appui contre des épaulements 45 correspondants portés par les mâchoires intérieures 33. 30 A chaque branche du L sont fixées cinq tiges de poussée 46 équidistantes. Une partie de chaque tige de poussée pénètre dans le corps de la branche du L, dans un perçage approprié, pour y être fixé à l'aide d'une vis 47. Les tiges de poussée 46 s'étendent ensuite au travers des 35 perçages 40 pratiqués dans les mâchoires intérieures 33

dans lesquels elles peuvent coulisser. A leur extrémité libre, les tiges de poussée 46 présentent un téton 48 ayant une forme complémentaire de l'évidemment central 15 des pistons 9, ce qui signifie que ces tétons 48 peuvent venir 5 en prise amovible dans ces évidemments.

Comme on peut le voir aux figures 5 à 7, le rebord annulaire 41 de la mâchoire intérieure 33 peut faire partie d'une pièce unique formant en même temps la chemise dans laquelle coulisse la tige de poussée 46 associée et qui est 10 placée dans un perçage 40 approprié.

Les mâchoires extérieures 32 sont actionnées dans le sens de leur déplacement en translation par rapport aux axes 42, par un dispositif d'actionnement comprenant un plateau-manivelle 49 tourillonné sur l'appareil 30 sur un 15 axe 50 et dont on voit le profil aux figures 3 et 4 et la forme en plan aux figures 5 à 7. Une manette 51 est solidaire du plateau-manivelle 49 et sert à l'actionnement de ce dernier. Le plateau-manivelle 49 se présente sous forme d'un disque ayant une partie 52 de faible épaisseur 20 et une partie 53 plus épaisse. Chacune de ces parties 52 et 53 présente un perçage, respectivement 54 et 55, les axes de ces perçages et l'axe 50 étant alignés et les perçages étant situés chacun à une même distance de l'axe 50.

Comme on le voit bien à la figure 4, deux doubles 25 biellettes 56 sont tourillonnées par rapport aux perçages 54 et 55 et, à leurs autres extrémités, sur les mâchoires extérieures 32 par l'intermédiaire d'axes 57 parallèles entre eux et par rapport à l'axe 50.

On voit enfin que l'appareil 30 comporte encore une 30 poignée 58 et, à l'opposé de celle-ci par rapport à l'ensemble mécanique qui vient d'être décrit, un support 59 sur lequel on monte un flacon 60 de vaccin lyophilisé.

Pour le fonctionnement de l'appareil, on se reportera maintenant aux figures 5 à 7.

35 La figure 5 représente la première étape où l'on place

un ensemble constitué d'une grappe 21 de carpules, d'une aiguille 29 et d'un flacon 60 (tel qu'on peut le voir à la figure 1), dans le logement 31 de l'appareil 30. A ce moment, la manette 51 est parallèle aux axes des mâchoires 5 et les doubles biellettes parallèles entre elles mais non alignées. Les mâchoires intérieures sont écartées de la grappe 21, étant empêchées de s'en rapprocher par le jeu des épaulements 44 et 45.

A la figure 6, la manoeuvre convenable de la manette 51 provoque le déplacement des mâchoires extérieures 32, ce qui permet aux mâchoires intérieures 33 de venir en appui contre les extrémités postérieures des carpules 1, sous l'action des ressorts de rappel 38. Les rebords annulaires 41 sont alors positionnés en partie à l'intérieur même des carpules 1 si la position du piston est initialement un peu rentrée par rapport à l'extrémité postérieure 3 de la carpule, comme on le voit sur les figures.

Le positionnement d'une grappe de carpules peut très avantageusement être assuré par les mâchoires intérieures 20 sous l'action de leurs ressorts de rappel et par les rebords annulaires pénétrant légèrement dans les carpules.

A la figure 7, la poursuite de la manoeuvre de la manette 51 provoque le déplacement des mâchoires extérieures 32. De ce fait, les tiges de poussée 46 25 coulissent dans les perçages 40 et les pistons sont poussés jusqu'à venir en butée sur le fond 5 des carpules 1. Les tétons 48 ont pénétré dans les évidements centraux 15 des pistons et les rebords annulaires 41 sont positionnés à l'intérieur des carpules. Le solvant contenu dans les carpules 1 se retrouve dans le flacon de vaccin lyophilisé 30 après être passé dans les canaux 27 et 26 de la pièce 23.

En tenant l'appareil par la poignée 58, on secoue l'ensemble de manière à bien solubiliser le vaccin lyophilisé. Ensuite, on ramène progressivement la manette 35 51 vers sa position initiale de la figure 5. La prise des

téttons 48 dans les évidements centraux 15 des pistons 9 assure le déplacement de ces derniers, et le vaccin prêt à l'emploi est ainsi aspiré jusque dans les carpules 1. On comprend que la présence des rebords annulaires 41 procure 5 un effet de butée permettant le dosage de reprise du liquide et empêchant les pistons 9 de venir en alignement avec les extrémités postérieures 3 des carpules 1. Les rebords annulaires 41 sont conformés très avantageusement de manière que le volume intérieur 8, initialement de 0,6 10 ml, soit limité par le piston 9 à 0,5 ml, ce qui est la dose recherchée et évite, étant donné la perte obligatoire de solvant sur les parois du flacon dans l'aiguille et dans les canaux, toute entrée d'air dans les carpules.

Lorsque les pistons sont en butée contre les rebords 15 annulaires, la poursuite de la manœuvre de la manette 51 assure le décrochement des téttons 48 et le retour à la position de la figure 5.

On comprend bien entendu que l'on pourrait aussi utiliser l'appareil 30 ainsi décrit pour effectuer, sur le 20 terrain, la répartition en carpules d'un vaccin liquide prêt à l'emploi contenu dans un flacon, en utilisant une grappe de carpules vides conditionnées stérilement (carpules vides ou remplies d'air ou de gaz stérile). Dans ce cas, le support 59 pourrait avantageusement être 25 réglable pour lui permettre d'accueillir des flacons de plus grandes dimensions à partir desquels l'on pourrait préparer plusieurs grappes de carpules.

De même, l'invention n'est pas limitée au mode de réalisation décrit ci-dessus. L'appareil et la grappe 30 pourraient être prévus pour un nombre différent de carpules, par exemple 20. On peut également concevoir qu'un appareil donné puisse être utilisé avec une grappe ayant un nombre de carpules plus réduit que les grappes auxquelles cet appareil est principalement destiné. Dans ce cas aussi, 35 un support réglable peut être prévu. La réalisation d'un

tel support est bien sûr à la portée de l'homme du métier et n'a donc pas à être décrite en détail ici. Pour des raisons d'encombrement, on pourrait par exemple préférer utiliser à cinq reprises l'appareil décrit ci-dessus dans 5 le cas des flacons de 50 doses de vaccin lyophilisé que l'on trouve couramment.

Dans un mode de réalisation perfectionné, la manette est remplacée par un moteur électrique, fonctionnant de préférence sur accumulateurs. De même, l'ensemble du 10 mécanisme d'actionnement des mâchoires pourrait être réalisé différemment sans remettre en cause le principe de l'invention.

L'invention a été décrite à propos de carpules, mais on comprend qu'elle est applicable à des dispositifs 15 analogues, par exemple des seringues mono-doses comprenant un corps, un piston et un embout pour recevoir une aiguille d'injection, et contenant une préparation lyophilisée, le corps et le piston coopérant avec les autres moyens de l'invention comme décrit pour les carpules.

20 En conséquence, on entend par "carpule", dans les présentes, non seulement les carpules proprement dites mais également des dispositifs analogues.

On va maintenant décrire un mode de réalisation préféré de l'invention.

A la différence du précédent, il prévoit 5 d'utiliser un agencement linéaire des carpules.

A la place de la pièce 23 du premier exemple de réalisation, on utilise une pièce allongée 61 (figures 8 et 9) de section carrée ou angulaire, comportant un canal central 62 débouchant aux deux extrémités et un nombre 10 prédéterminé (10 dans le mode de réalisation représenté) d'orifices 63 formant réceptacles, répartis de façon équidistante sur une même face 64 de la pièce allongée 61, ces orifices 63 communiquant avec le canal central 62 par un fin canal 63a et présentant un profil complémentaire de 15 celui de la tête des carpules, avec de préférence des parties en relief complémentaires pour assurer un bon maintien des carpules en place. On notera que ces carpules diffèrent simplement des précédentes par leur tête qui présente un relief.

Sur une face 65 orthogonale à la face 64, la 20 pièce allongée 61 comporte une partie en saillie 66 munie d'un fin canal 67 raccordé au canal central 62. Cette partie en saillie forme un embout 66 destiné à recevoir une aiguille usuelle telle que 29 à la figure 1 (corps plus aiguille proprement dite).

La pièce allongée 61 avec ses différentes parties qui viennent d'être décrites est formée, notamment moulée, 25 d'un seul tenant en matière souple, telle que caoutchouc ou autre matière élastique acceptée par la pharmacopée, par exemple en Santoprene.

Afin de rigidifier cette pièce allongée 61, on lui adjoint un renfort 68, par exemple en matière plastique rigide, telle que Polypropylène, surmoulé ou rapporté. Le renfort 68 représenté est un profilé en U laissant libre la 30 face 64 et un passage pour l'embout 66.

Le canal central 62, qui peut avoir par exemple un diamètre de l'ordre de 4 mm, est destiné à recevoir à son intérieur un axe rigide 69 (figure 10), de préférence en matière plastique et avantageusement dans la même matière que les carpules et le renfort. L'axe 69 est formé d'une tige cylindrique présentant au voisinage d'une extrémité une gorge 70, à l'extrémité opposée une poignée 71, au centre un amincissement circonférentiel ou gorge centrale 72. Comme on le voit en coupe à la figure 11 et en trait interrompu aux figures 8 et 10, l'axe 69 comporte en outre une rainure 73 s'étendant sur presque toute la longueur de l'axe.

On se réfère maintenant à la figure 12, où l'on voit l'ensemble monté. L'axe 69 a été mis en place dans le canal central 62 dans lequel il est étroitement adapté et maintenu par un blocage de forme entre la gorge 70 et une partie complémentaire venue du moulage avec la pièce allongée 61. La gorge centrale 72 se trouve dans l'axe de l'embout 66 de manière à communiquer avec le canal 67 de celui-ci. Des carpules 1 sont en place, maintenues par leur tête dans les orifices 63 formant réceptacle. Dans la position représentée sur cette figure, la rainure 73 se trouve à l'opposé des orifices 63 et des fins canaux 63a, de sorte que les carpules sont isolées entre elles et de l'extérieur. Seule une rotation de 180° de l'axe 69 au moyen de la poignée 71 permet de mettre en communication l'ensemble des fins de canaux 63a avec la rainure 73 et partant, avec la gorge centrale 72 et le canal 67 de l'embout 66.

La souplesse du matériau constituant la pièce allongée 61 permet d'assurer, au contact de l'axe 69 et des carpules, une étanchéité appropriée vis-à-vis de l'extérieur et entre les différents orifices et carpules entre eux.

On se réfère maintenant aux figures 13 et 14 où se trouve représenté schématiquement l'appareil de répartition 74 qui comprend un plateau de support 75 muni d'un logement 76 recevant l'ensemble monté qui vient d'être 5 décrit. Le plateau s'utilise avantageusement en étant placé horizontalement sur une table avec les carpules horizontales et l'embout dirigé verticalement et relié, par l'intermédiaire d'une aiguille 29 non représentée, à un flacon de produit à solubiliser (également non représenté).

10 Sur le plateau de support 75 est prévu un dispositif d'actionnement 77 comprenant une manette 78 et des moyens 79 pour faire se déplacer de façon rectiligne des tiges de poussée 46 analogues pour l'essentiel à celles du précédent mode de réalisation, de manière à pouvoir 15 actionner les pistons des carpules 1 dans le sens de refoulement et dans le sens de l'aspiration.

Le fonctionnement est aisé à comprendre. Après mise en place de l'ensemble pièce allongée 61 - carpules 1 comprenant un solvant - axe 69 - aiguille 29 - flacon de 20 produit à solubiliser, on tourne l'axe 69 de 180° pour mettre en communication les carpules 1 et le flacon, puis on actionne les moyens 79 de manière que les tiges de poussée 46 poussent sur les pistons des carpules 1 jusqu'à ce que le solvant contenu dans ces dernières soit passé 25 dans le flacon. Après solubilisation, il ne reste plus qu'à actionner les moyens 79 en sens inverse pour aspirer la préparation prête à l'emploi dans les carpules (à noter que les tiges de poussée 46 et pistons des carpules coopèrent comme décrit au regard du premier mode de réalisation). On 30 ramène alors l'axe 69 dans sa position initiale, si bien que les carpules remplies sont isolées les unes des autres et peuvent être utilisées de manière espacée dans le temps.

Les moyens 79 n'ont pas été décrits en détail. Toutefois, l'homme du métier est tout à fait en mesure de

concevoir et réaliser différentes solutions pour actionner les tiges de poussée de la manière indiquée.

- Bien entendu, certaines particularités décrites en détail dans le premier exemple de réalisation peuvent 5. être reprises dans celui-ci, notamment les moyens de réglage du volume aspiré dans les carpules et les moyens de libération entre pistons et tiges de poussée.

## REVENDICATIONS

1. Ensemble pour la répartition d'une solution pharmaceutique, contenue dans un flacon multi-doses, dans des carpules mono-doses à usage unique ou analogues, en particulier pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé contenu dans un tel flacon et la répartition de la solution pharmaceutique obtenue, comprenant des carpules mono-doses (1) et un appareil (30 ; 5 74) de répartition, ensemble dans lequel sont prévus des moyens (9, 46) de refoulement/aspiration conçus pour pouvoir faire circuler un liquide des carpules (1) vers le flacon (60) et du flacon (60) vers les carpules (1), par l'intermédiaire d'un réseau de canaux (26, 27 ; 62, 67, 72, 10 73) approprié, et, éventuellement, un flacon (60) de produit pharmaceutique liquide ou lyophilisé.

2. Ensemble selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens de réglage du volume de solution pharmaceutique envoyé dans les carpules (1).

20 3. Ensemble selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les carpules mono-doses (1) sont formées d'un corps cylindrique (2) délimitant un volume intérieur (8) dans lequel coulisse, de façon étanche, un piston (9) conçu pour faire varier le volume intérieur (8), 25 les pistons (9) des carpules mono-doses (1) servant de moyens de refoulement/aspiration pour faire circuler le liquide des carpules (1) vers le flacon (60) et vice versa.

4. Ensemble selon la revendication 3, caractérisé en ce que le corps cylindrique (2) des carpules mono-doses 30 (1) est fermé à une extrémité (4) par un col (6) présentant un orifice central (7) formant buse pour injection par jet sous pression, le piston (9) étant aussi conçu pour assurer la formation de ce jet.

5. Ensemble selon l'une quelconque des

revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les carpules (1) sont représentées par groupe de plusieurs en étant montées de manière étanche et amovible sur une pièce de support (23 ; 61) qui présente intérieurement un canal central (26 ; 62) desservant, par des canaux collatéraux (27 ; 63a), chacune des carpules mono-doses (1) du groupe, le canal central (26 ; 62) débouchant par une partie (28 ; 66), de la pièce de support (23 ; 61), qui est agencée de manière que le canal central (26 ; 62) puisse être raccordé au volume intérieur d'un flacon multi-doses (60).

6. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisé en ce que l'appareil (30 ; 74) de répartition comporte un logement (31 ; 76) dans lequel viennent s'adapter de manière amovible les carpules mono-doses (1), des tiges de poussée (46) agencées chacune de manière à pouvoir venir en prise amovible avec le piston (9) d'une carpule (1) et des moyens d'actionnement (49, 51 ; 77, 78) pour déplacer les tiges de poussée (46) et, partant, les pistons (9) des carpules (1) dans le sens de la réduction du volume intérieur (8) de celles-ci ou dans le sens inverse, des moyens (41) étant en outre prévus pour assurer, dans ce dernier cas, la libération de la prise entre pistons (9) et tiges de poussée (46), de telle manière que chaque carpule (1) contienne alors le volume requis de solution pharmaceutique.

7. Ensemble selon la revendication 6, caractérisé en ce que les moyens de libération de la prise entre pistons (9) et tiges de poussée (46) sont des pièces annulaires calibrées (41) portées par l'appareil (30 ; 74) et dont le diamètre extérieur est légèrement plus petit que le diamètre intérieur du corps (2) de carpule (1), les pièces annulaires (41) étant conçues pour se trouver à l'intérieur d'un corps (2) de carpule de manière à former une butée pour le piston (9) de la carpule (1) lors de son

déplacement dans le sens de l'augmentation du volume intérieur (8) de la carpule (1).

8. Ensemble selon l'une des revendications 5 à 7,  
5 caractérisé en ce que la pièce de support (61) présente les carpules (1) sur une seule et même face (64).

9. Ensemble selon l'une des revendications 5 à 7,  
caractérisé en ce que la pièce de support (23) présente les  
10 carpules (1) sur deux faces opposées.

10. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que chaque tige de poussée (46) est munie à une extrémité d'un moyen de prise (48) complémentaire d'un moyen de prise (15) présenté par  
15 les pistons (9) des carpules (1).

11. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend une grappe de carpules (1) selon l'une quelconque des revendications 12 à 21, et/ou une pièce de support selon  
20 l'une quelconque des revendications 22 à 24 et/ou un appareil de répartition selon l'une quelconque des revendications 25 à 28.

12. Grappe de carpules mono-doses (1) à usage unique, destinées à l'injection d'une solution  
25 pharmaceutique par jet sous pression et réunies sur une pièce de support (23 ; 61).

13. Grappe de carpules (1) selon la revendication 12, caractérisée en ce que la pièce de support (23 ; 61) comporte intérieurement un réseau de canaux (26, 27 ; 62,  
30 63a, 67, 72, 73) agencé de manière à desservir les carpules (1).

14. Grappe de carpules (1) selon la revendication 13, caractérisée en ce que les carpules (1) comprennent une extrémité (4) présentant un fin orifice et formant une buse

d'injection(7), en ce que la pièce de support (23 ; 61) comprend des réceptacles (22 ; 63) dans lesquels les extrémités de carpule formant buse d'injection (7) sont placées de manière étanche et amovible et en ce que le 5 réseau de canaux de la pièce de support (23 ; 61) comprend chaque fois un canal collatéral (27 ; 63a) débouchant dans le réceptacle (22 ; 63) au regard du fin orifice de la buse d'injection (7) de la carpule (1) en place.

15. Grappe de carpules (1) selon l'une quelconque 10 des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que la pièce de support (61) comporte les carpules (1) sur une même face (64).

16. Grappe de carpules (1) selon la revendication 15, caractérisée en ce que la pièce de support (61) 15 comporte un canal central (62) dans lequel est inséré un axe (69) mobile en rotation dans ce canal, cet axe (69) étant muni d'une rainure (73) s'étendant le long de l'axe (69) et sur une partie de la longueur de celui-ci, la rainure (73) étant agencée de manière à pouvoir mettre en 20 communication les carpules (1) ou à interrompre cette communication, et d'une gorge (72), tandis que la pièce de support (61) comporte un orifice de sortie (67) débouchant dans le canal central (62) au regard de la gorge (72).

17. Grappe de carpules (1) selon la revendication 25 16, caractérisée en ce que les carpules (1) sont disposées sur une rangée.

18. Grappe de carpules (1) selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisée en ce que la pièce de support (61) est en matière souple et est associée à un 30 renfort rigide (68).

19. Grappe (21) de carpules (1), selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que la pièce de support (23) a une forme allongée et comporte deux rangées de carpules (1) disposées dans un

plan, de part et d'autre de la pièce de support (23).

20. Grappe de carpules (1) selon l'une quelconque des revendications 12 à 19, caractérisée en ce que la pièce de support (23 ; 61) est agencée de manière à pouvoir être 5 reliée à une aiguille usuelle (29).

21. Grappe de carpules (1) selon l'une quelconque des revendications 12 à 20, caractérisée en ce que les carpules (1) comprennent un corps cylindrique (2) délimitant un volume intérieur (8) et un piston (9) adapté 10 pour se déplacer de façon étanche dans ledit corps (2), pour faire varier le volume intérieur (8) et en ce que, lorsque le piston (9) est dans sa position rétractée maximale, le volume intérieur (8) est supérieur d'une 15 valeur réglée au volume de dose auquel est destinée la carpule (1).

22. Pièce de suppport servant à réunir des carpules mono-doses à usage unique ou analogues et à assurer un écoulement de liquide de et vers ces carpules, comprenant un corps allongé (61) muni d'un canal central 20 (62) et de canaux collatéraux (63a) débouchant à l'extérieur et dans le canal central, canal central (62) dans lequel est inséré un axe (69) mobile en rotation dans ce canal, cet axe (69) comportant une rainure (73) s'étendant le long de l'axe (69) et sur une partie de la 25 longueur de celui-ci et agencée de manière à pouvoir venir au regard des canaux collatéraux (63a) pour leur mise en communication, et une gorge (72), tandis que la pièce de support (61) comporte un orifice de sortie (67) débouchant dans le canal central (62) au regard de la gorge (72).

30 23. Pièce de suppport selon la revendication 22, caractérisée en ce que le corps allongé (61) est en matière plastique souple et associé à un renfort rigide (68).

24. Pièce de support selon la revendication 22 ou 23, caractérisée en ce que le corps allongé (61) comprend

des réceptacles dans lesquels débouchent les canaux collatéraux et qui sont adaptés aux carpules (1).

25. Appareil de répartition d'une solution pharmaceutique, contenue dans un flacon multi-doses, dans 5 des carpules mono-doses à usage unique ou analogues, en particulier pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé et la répartition de la solution pharmaceutique obtenue, comprenant un logement (31 ; 76) délimité sur au moins un côté par une structure (33 ; 80) 10 fixe ou mobile dans le plan du logement (31) et par des tiges de poussée (46) ou moyens analogues qui traversent la structure (33 ; 80) par des perçages (40) équidistants appropriés et sont mobiles dans le plan du logement (31 ; 76) par coulissemement dans les perçages (40).

15 26. Appareil selon la revendication 25, caractérisé en ce que, à son extrémité située du côté du logement (31 ; 76), chaque tige de poussée (46) comporte un moyen de prise (48) par blocage de forme.

20 27. Appareil selon la revendication 26, caractérisé en ce que le moyen de prise comprend un téton (48) muni d'une tête extrême reliée à la tige de poussée (46) par une partie de plus petite section.

25 28. Appareil selon l'une quelconque des revendications 25 à 27, caractérisé en ce que, à chaque perçage (40) de la structure (33 ; 80), il est associé un rebord annulaire (41) calibré qui fait saillie à l'intérieur du logement (31).

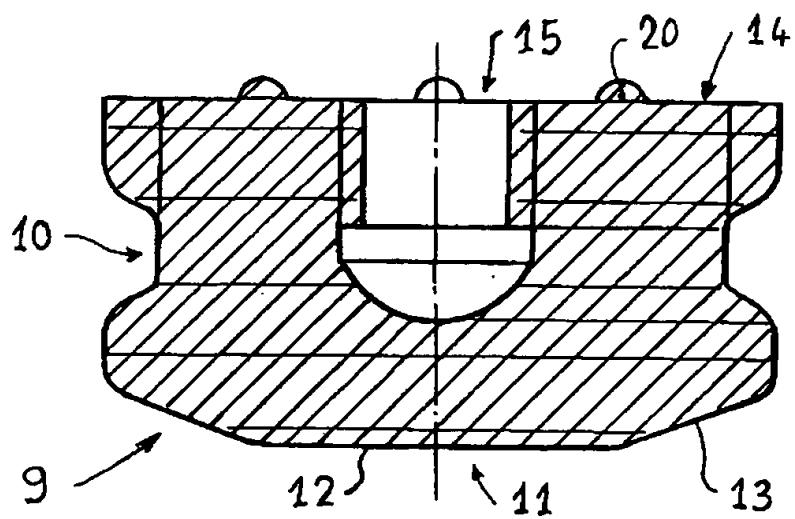
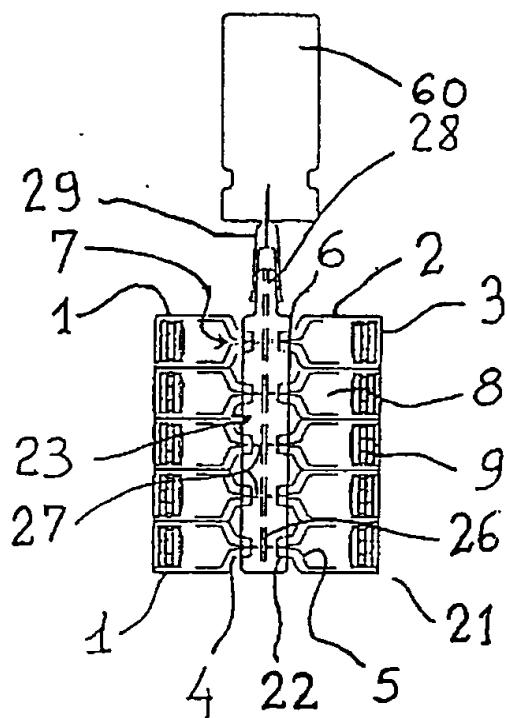
30 29. Procédé pour la mise en solution d'un produit pharmaceutique lyophilisé contenu dans un flacon multi-doses et sa répartition en carpules mono-doses à usage unique ou analogue, notamment pour injection par jet sous-pression, dans lequel on utilise des carpules mono-doses contenant le solvant adapté au produit lyophilisé, on fait passer le solvant contenu dans les carpules dans le flacon

30

de produit lyophilisé, on agite de manière à bien solubiliser le produit, puis on répartit de manière dosée la solution pharmaceutique ainsi produite dans les carpules mono-doses.

5

30. Procédé selon la revendication 29, caractérisé en ce que l'on choisit au départ des carpules mono-doses contenant du solvant en excès pour tenir compte des pertes de solvant au cours de procédé.

FIG. 1FIG. 2

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

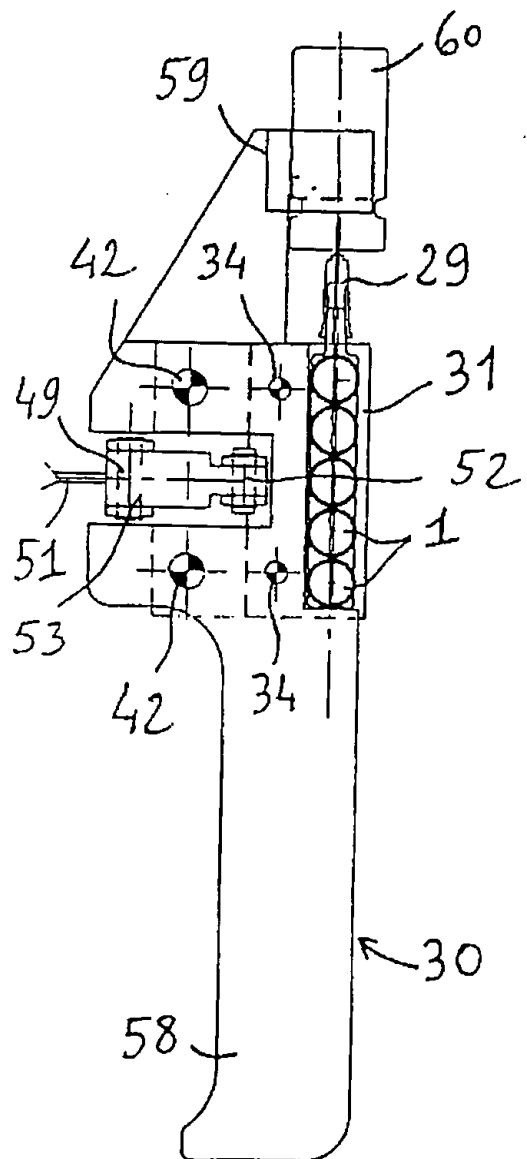


FIG 3

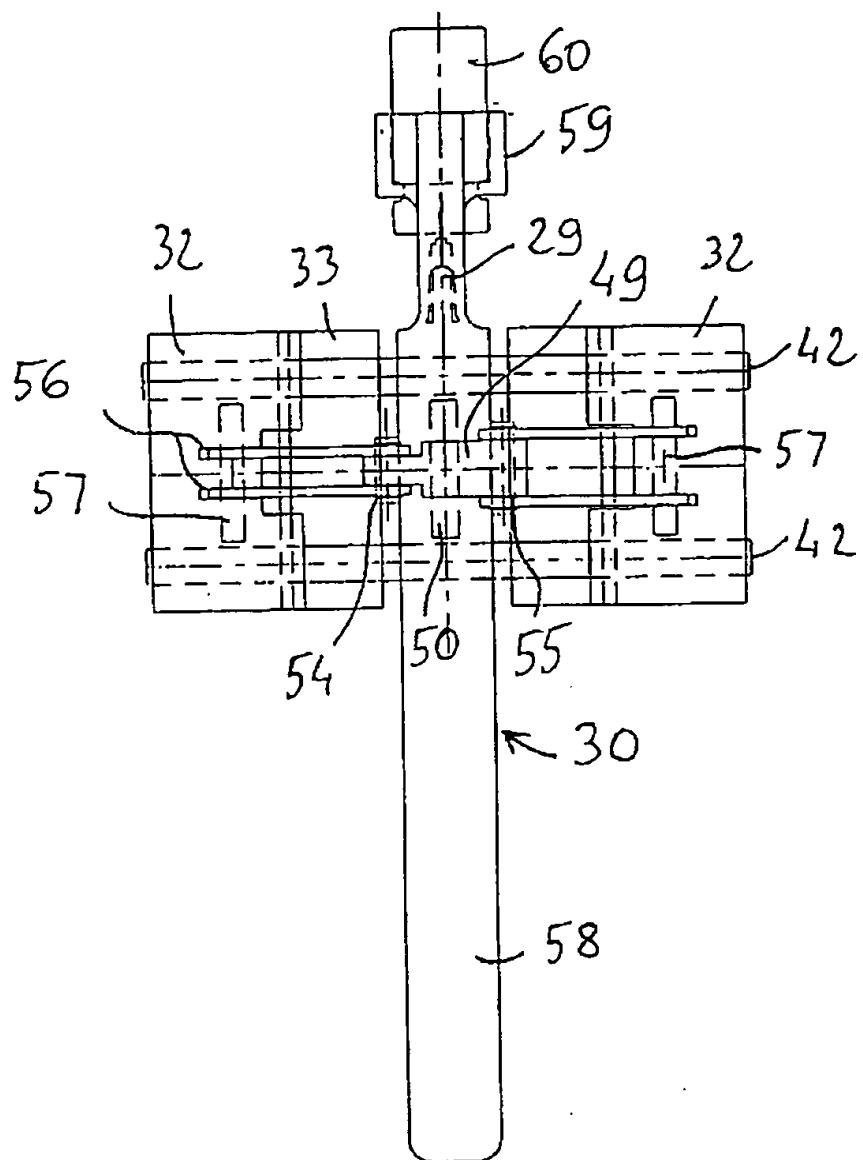
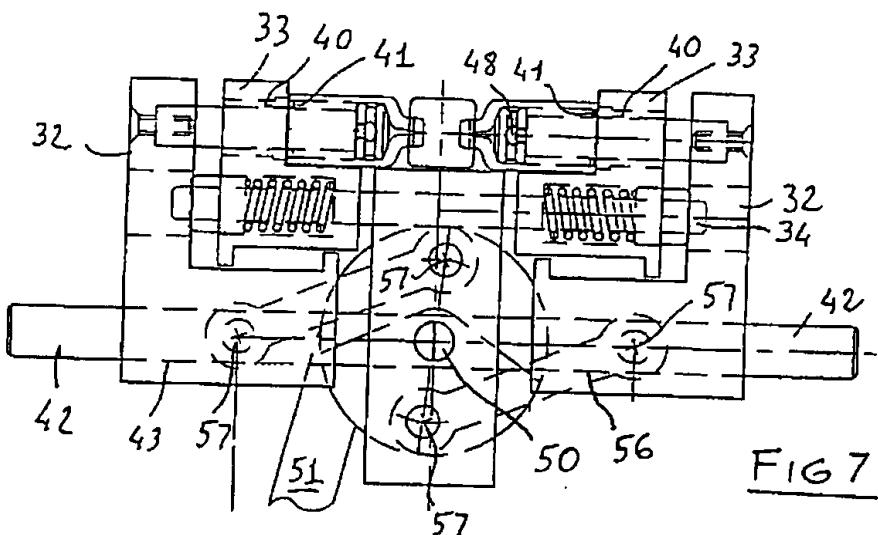
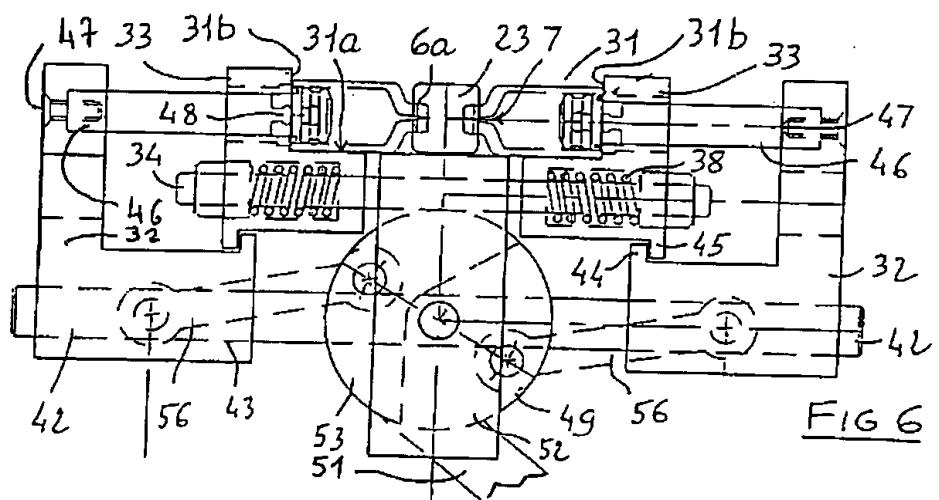
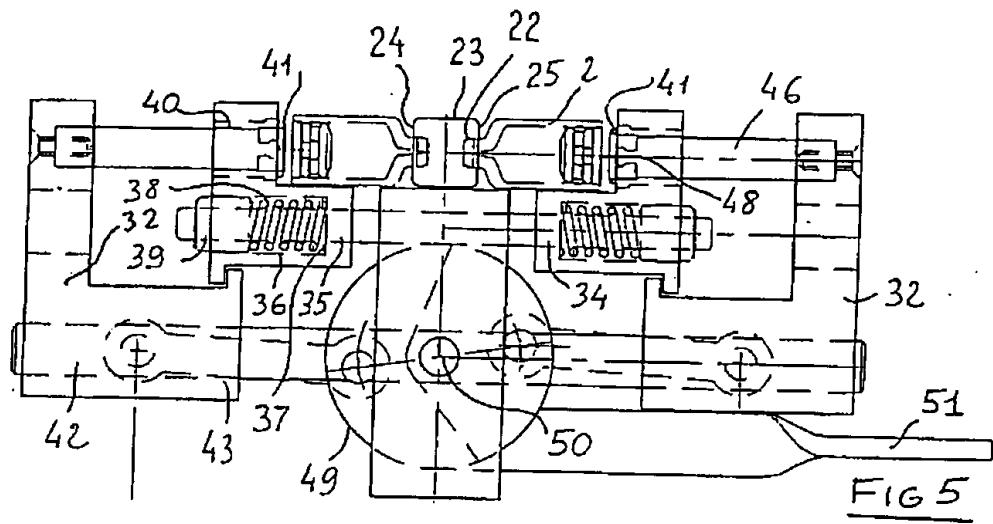
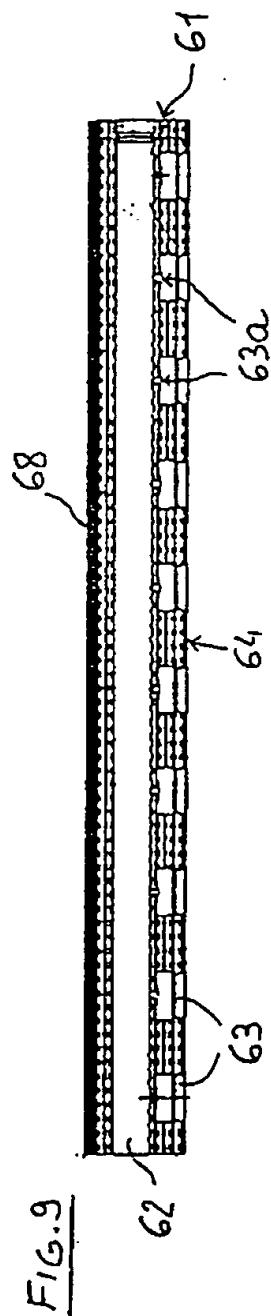
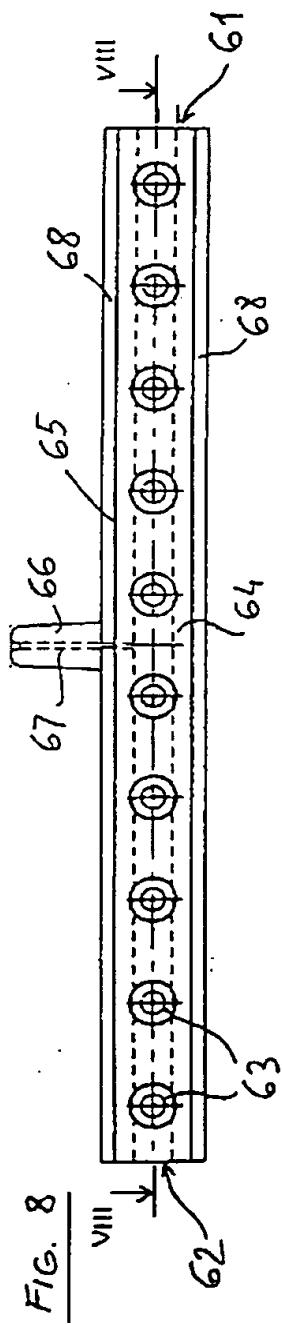


FIG 4

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)





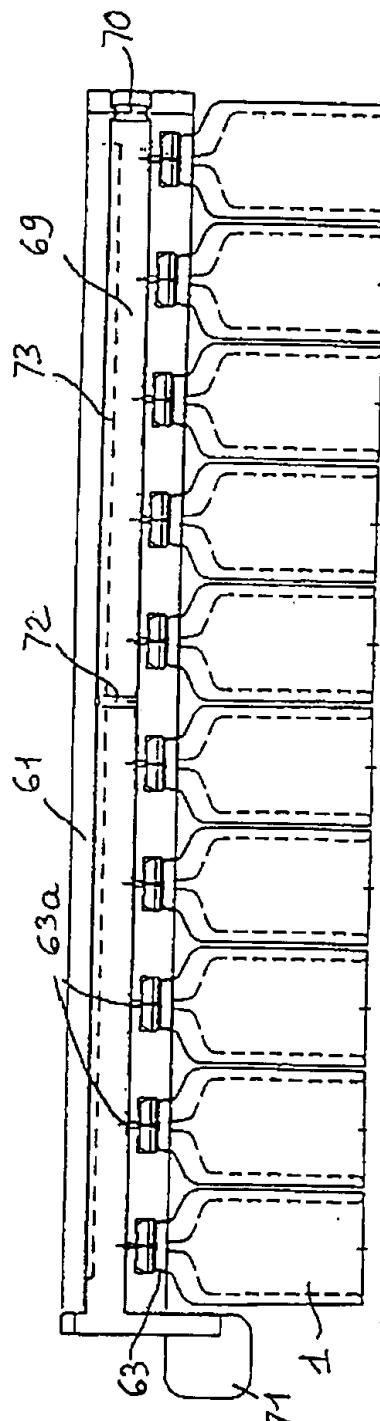
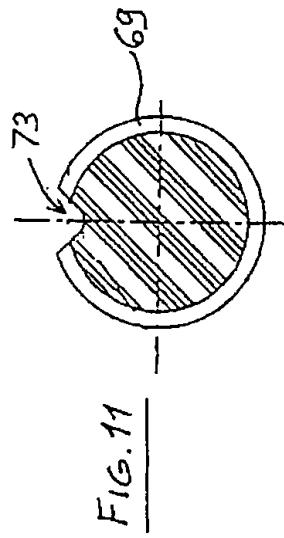
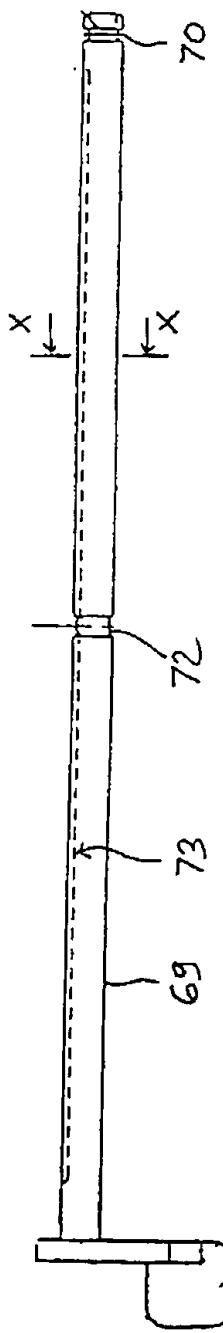
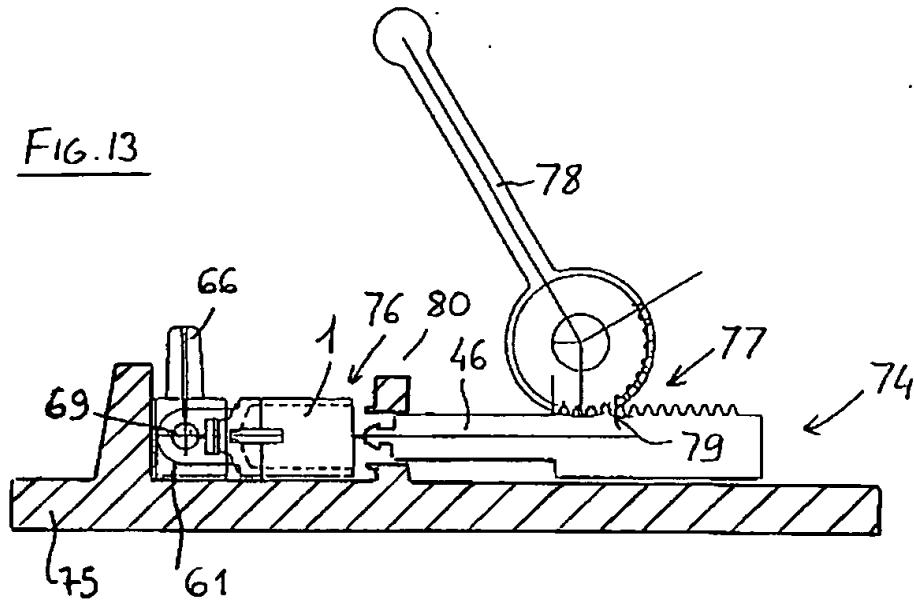
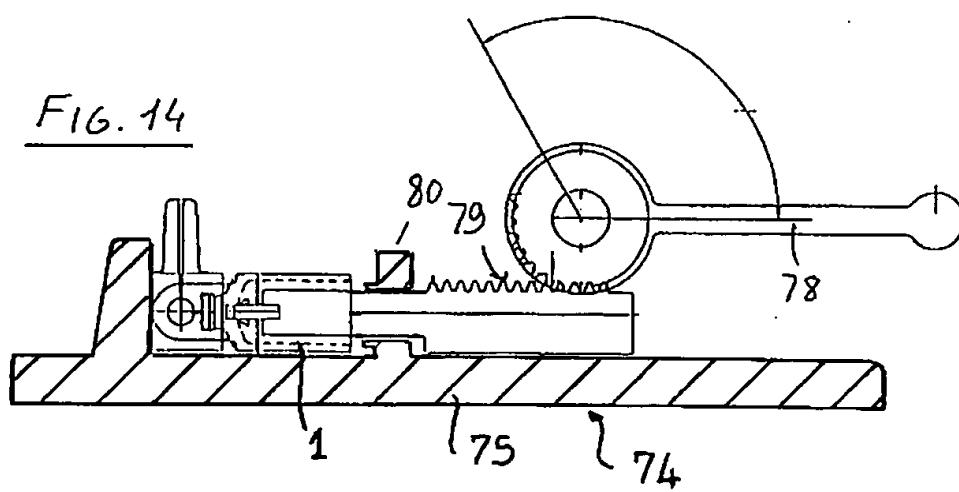


FIG. 13FIG. 14

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/00240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61J1/20 A61J1/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61J A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP-A-0 327 519 (AB ASTRA) 9 August 1989 see column 7, line 33 - column 8, line 19; figures ---	1,12,22, 25,29
A	US-A-4 507 113 (DUNLAP) 26 March 1985 see abstract; figures ---	1,12,22, 25,29
A	US-A-3 564 256 (ARLMAN ET AL.) 16 February 1971 see abstract; figures ---	1,12,22, 25,29
A	US-A-4 842 028 (KAUFMAN ET AL.) 27 June 1989 see abstract; figures ---	1,12,22, 25,29
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*B\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

7

Date of the actual completion of the international search

13 June 1995

Date of mailing of the international search report

23.06.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Godot, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 95/00240

## C(Communication) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO-A-92 15347 (HABER ET AL.) 17 September 1992 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/FR 95/00240

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0327519	09-08-89	AU-A- SE-A-	2893289 8800337	03-08-89 04-08-89
US-A-4507113	26-03-85	CA-A-	1206830	01-07-86
US-A-3564256	16-02-71	BE-A- DE-A- FR-A- GB-A- NL-A-	699446 1566539 1583657 1186587 6607699	04-12-67 30-04-70 28-11-69 02-04-70 04-12-67
US-A-4842028	27-06-89	NONE		
WO-A-9215347	17-09-92	US-A- AU-B- AU-A- AU-A- CN-A- CN-A- EP-A- EP-A- JP-T- JP-T- WO-A- US-A- US-A- US-A-	5147323 653227 1678192 2263692 1064621 1065020 0574544 0574553 6505415 6510442 9215346 5199949 5240146 5298023	15-09-92 22-09-94 06-10-92 06-10-92 23-09-92 07-10-92 22-12-93 22-12-93 23-06-94 24-11-94 17-09-92 06-04-93 31-08-93 29-03-94

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No	PCT/Fr 95/00240
----------------------	-----------------

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61J1/20 A61J1/06
---

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
---

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE
---

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
---

CIB 6 A61J A61M
-----------------

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche
---

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
---

## C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vues
A	EP-A-0 327 519 (AB ASTRA) 9 Août 1989 voir colonne 7, ligne 33 - colonne 8, ligne 19; figures	1, 12, 22, 25, 29
A	US-A-4 507 113 (DUNLAP) 26 Mars 1985 voir abrégé; figures	1, 12, 22, 25, 29
A	US-A-3 564 256 (ARLMAN ET AL.) 16 Février 1971 voir abrégé; figures	1, 12, 22, 25, 29
A	US-A-4 842 028 (KAUFMAN ET AL.) 27 Juin 1989 voir abrégé; figures	1, 12, 22, 25, 29
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou être pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré seulement
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

7

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée:

13 Juin 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale:

23.06.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016
---

Fonctionnaire autorisé
------------------------

Godot, T
----------

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No.
PCT/Fr 95/00240

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistées
A	WO-A-92 15347 (HABER ET AL.) 17 Septembre 1992 -----	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande	Nationale No
PCT/FR 95/00240	

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0327519	09-08-89	AU-A- 2893289 SE-A- 8800337	03-08-89 04-08-89
US-A-4507113	26-03-85	CA-A- 1206830	01-07-86
US-A-3564256	16-02-71	BE-A- 699446 DE-A- 1566539 FR-A- 1583657 GB-A- 1186587 NL-A- 6607699	04-12-67 30-04-70 28-11-69 02-04-70 04-12-67
US-A-4842028	27-06-89	AUCUN	
WO-A-9215347	17-09-92	US-A- 5147323 AU-B- 653227 AU-A- 1678192 AU-A- 2263692 CN-A- 1064621 CN-A- 1065020 EP-A- 0574544 EP-A- 0574553 JP-T- 6505415 JP-T- 6510442 WO-A- 9215346 US-A- 5199949 US-A- 5240146 US-A- 5298023	15-09-92 22-09-94 06-10-92 06-10-92 23-09-92 07-10-92 22-12-93 22-12-93 23-06-94 24-11-94 17-09-92 06-04-93 31-08-93 29-03-94

THIS PAGE BLANK (USPTO)